

学 位 論 文 要 旨

氏名 高島 淳生

論 文 題 目

Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912 (進行胃癌一次治療終了後における予後の延長 : JCOG9205/JCOG9912 統合解析)

要 旨

1. 緒言 : 進行胃癌に対する一次化学療法が生存延長に寄与することは、無治療経過観察群との比較試験により検証されている。しかし、二次治療が生存延長に寄与するかどうかは最近まで明かではなかった。日本臨床腫瘍グループ (JCOG) 消化器内科グループは、進行胃癌に対する一次化学療法の第 III 相試験を 2 試験 (JCOG9205 試験、JCOG9912 試験) 行っている。患者登録期間は、前者が 1992 年~1997 年、後者が 2000 年~2006 年である。両試験とも標準治療として 5FU 持続投与療法 (5FUciv) が設定されているが、生存期間は JCOG9912 試験のほうが良い結果であった (中央値 7.1 ヶ月 vs. 10.8 ヶ月)。これは、二次治療の投与割合が JCOG9912 のほうが高かったことが影響していると考えられているが、両試験の患者背景の違い、後治療の詳細は検討されておらず、その理由は不明である。

2. 研究対象及び方法 : JCOG9205 試験と JCOG9912 試験に共通の適格規準を満たし、5FUciv 群に登録された患者を対象とし、両試験の患者背景を多変量解析により調整したうえで、生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)、一次治療終了後の生存期間 (OS-TTF) を比較した。多変量解析は COX 比例ハザードモデルを用い、試験登録時の以下の背景因子 (年齢、性別、performance status、病理組織型、原発切除の有無、標的病変、転移臓




器個数、転移部位)を調整因子とした。また二次治療の詳細についても比較検討した。

3. **結果**：両試験の適格規準をみたし、登録時の背景因子で欠損がない5FU群の患者は、JCOG9205: 89名、JCOG9912: 230名であった。調整後のハザード比はTTF 0.95 (95%信頼区間: 0.73-1.26)と両試験でほぼ同じであったが、OS 0.74(95%信頼区間: 0.73-1.26)、OS-TTF 0.76 (95%信頼区間: 0.57-1.01)といずれもJCOG9912群が良好な結果であった。治療中止理由は、両試験とも増悪中止がもっとも多く、その割合は両試験で同程度であった(84% vs. 82%)。二次治療施行割合は、JCOG9205群: 52%、JCOG9912群: 83%でありJCOG9912群の投与割合が高かった。また、二次治療に用いられた新薬(タキサン、イリノテカン、TS-1)の割合は、それぞれ10%、77%であり、JCOG9912群では二次治療として新薬が用いられた割合が高かった。さらに、両試験において二次治療を実施した集団のOS-TTFを比較すると調整後のHRは0.66 (95%信頼区間: 0.46-0.95)とJCOG9912群がより良好な結果が得られた。

4. **考察**：本研究では、同じ治療(5-FU_{civ}群)を受け、共通の適格規準に合致した患者のみを解析対象とし、登録時の患者背景を調整したうえで両試験におけるOS、TTF、OS-TTFを比較している。また、本試験は両試験とも同グループで実施されている。このため、本研究における比較対象集団間のバイアスは少ないと考えられる。TTFは両試験において大きな差を認めないものの、OS-TTFはJCOG9912群で良かった理由として、後治療の違いが最も考えられる。後治療以外にJCOG9912の一次治療終了後の予後が良くなった理由として以下も考えられる：①一次治療中止時における全身状態がJCOG9912のほうが良い、②支持療法を含めた医療環境の進歩、③画像診断の進歩に伴うリードタイムバイアス、④今回調整した因子以外の因子が両者で異なる。本研究において、これらの可能性を除外する解析は出来ない。しかし、進行胃癌に対する二次治療が生存に寄与することは、海外で実施された第三相試験において本研究開始後に報告されており、本研究結果を支持する内容である。

5. **結語**：JCOG9205と比べJCOG9912の生存期間と一次治療終了後の生存期間が良好であった。これは、二次治療の差によると考えられる。




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第334号	氏名	高島淳生
審査委員会委員	主査氏名	横山繁生 	
	副査氏名	村上和成 	
	副査氏名	猪股雅史 	
論文題目 Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912 (進行胃癌一次治療終了後における予後の延長: JCOG9205/JCOG9912 統合解析)			
論文掲載雑誌名 Gastric Cancer			
論文要旨 進行胃癌に対する1次化学療法による生存期間の延長は無治療群との比較試験により検証されているが、2次化学療法の関与は最近まで明らかにされていない。日本臨床腫瘍グループ(JCOG)の消化器内科グループによって行われた進行胃癌に対する1次化学療法の第III相試験としてJCOG9205(1992-1997年)とJCOG9912(2000-2006年)があり、両試験ともに標準治療は5FU持続投与療法であったが、生存期間は後者が良好であった。2次化学療法が影響していると考えられているが、患者背景の違い、2次化学療法の詳細は検討されておらず、その詳細は不明のままである。そこで、JCOG9912において生存期間が延長した理由を明らかにするため、両試験において共通の適格規準を満たした患者を対象に、患者背景を多変量解析で調整後、全生存期間(OS)、治療成功期間(TTF)、1次化学療法後の生存期間(OS-TTF)を比較検討した。多変量解析はCOX比例ハザードモデルを用い、年齢、性別、performance status(PS)、病理組織型、胃切除の有無、標的病変、転移臓器個数、転移部位を調整因子とした。また、2次化学療法についても比較検討した。 適格患者は、JCOG9205が89名、JCOG9912が230名であった。調整後のハザード比(HR)はTTF 0.95, OS 0.74, OS-TTF 0.76で、JCOG9912群のOS, OS-TTFがより良好な結果であった。2次化学療法施行の割合は前者が52%、後者が83%で、2次化学療法に用いられた新規抗がん剤(タキサン、イリノテカン、TS-1)の割合は各々10%、77%であった。また、2次化学療法施行例のOS-TTFのHRは0.66で、JCOG9912群がより良好であった。 以上、TTFに差はないものの、JCOG9912群のOS, OS-TTFが良好であった理由として、2次化学療法の差が最も考えられた。 本論文は、進行胃癌患者の生存期間が1900年代と比べて2000年代に延長した理由は新規抗がん剤による2次化学治療の結果というエビデンスを出したものである。よって、審査員の合議により学位論文に値すると判定した。			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第334号	氏名	高島淳生
審査委員会委員	主査氏名	横山 崇生	
	副査氏名	村上 和成	
	副査氏名	猪股 雅史	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質疑・指摘を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究は、経験的に解っていた進行胃癌患者の生存期間の延長が2次化学療法に使用される新規制がん剤によるというエビデンス出したものと解釈してよいか。 2. JCOGのデータは、申請して許可がえられれば誰でも利用できるのか。 3. 複数の臨床試験の統合解析を行う上で、IRBやデータの2次利用の問題をどのように解決したのか。 4. 本研究の患者背景において、全身状態の違いが結果に影響を及ぼした可能性を考察しているが、両試験におけるPSをそろえることはできなかったのか。 5. 2次治療としての化学療法のレジメンに関する情報をどのように入手したか。 6. 背景因子である腹膜播種転移において、腹水細胞診陽性症例をどのように取り扱ったか。 7. JCOG9205終了後、新規キードラッグの発売までに数年間のずれがあると考えますが、投与は可能であったか。 8. Irinotecanの作用機序に関して。 9. 本邦と海外における2次化学療法の施行頻度の差はなぜか。 10. 本研究で示された2次化学療法の有効性は、1次治療のレジメンが変わった場合にも示されるのか。 11. 術後補助化学療法が実施される現在の医療環境の中でも、本研究で示された2次化学療法の有効性は同様に示されるのか。 12. JCOG9205, JCOG9912からHerceptinを用いたToGA試験まで、生存期間はどの程度延長したのか。 13. ラムシルマブの二次治療における有効性が示されているが、この試験の一次治療はどのようなものであったか。 14. 2次治療として抗がん剤と分子標的治療薬のどちらを選択すべきと考えるか。 15. 高価な分子標的治療薬を用いたがん治療の対費用効果をどう考えるか。 <p>これらの質疑・指摘に対し申請者は概ね適切に解答した。よって審査委員の合議の結果申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。